Aus der Königl. Med. Universitätsklinik zu Breslau.
Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Minkowski.

Zur Frage der Stoffwechselfunktionsprüfung bei Lebererkrankungen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie
der Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Breslau

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

vorgelegt von

Julius Bier
aus Cöln (Rhein).

Berlin 1912.
Universitäts-Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke)
in Berlin und Bernau.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Breslau.

Referent: Geh. Med.-Rat Professor Dr. **Minkowski.**

Meinem geliebten Vater!

Von den vielseitigen für den Stoffwechsel unentbehrlichen chemischen Leistungen der Leber dürften die Umwandlung des Zuckers in Glykogen und ihr bedeutender Anteil am Abbau und vielleicht auch am Umbau und Aufbau des Eiweißmoleküls die wichtigsten sein.

Die Versuche der Kliniker, die Prüfung dieser Funktionen der Leber für die Diagnose von Leberkrankheiten zu verwerten, liegen schon weit zurück. Sie sind alle in der Hoffnung angestellt, Leberstörungen vielleicht schon zu einer Zeit aufdecken zu können, zu der die klinischen Symptome noch unzureichend und vieldeutig sind.

Die Glykogenisierung des Traubenzuckers ist offenbar ein der Leberzelle so geläufiger Prozeß, daß selbst bei Zuständen schwerster Erkrankung des Organs diese Funktion sehr lange intakt bleibt. Es ist deshalb auch durchaus verständlich, daß die älteren Bemühungen von Frerichs und v. Noorden, Leberschädigungen durch alimentäre Glykosurie nach Traubenzuckerverfütterung zu erkennen, ohne Ergebnis blieben. Anders liegen die Dinge bei der Lävulose, weil die Leber diesen Zucker offenbar zuerst zu Traubenzucker umprägen muß, um ihn zu Glykogen ablagern zu können, und es durchaus möglich ist, daß diese kompliziertere Arbeitsleistung bei Erkrankung des Organs schon früher zu Schaden kommt. Strauß (1) hat die Prüfung der Lävuloseverwertung als Ausdruck der Leberfunktion mit Erfolg in die Diagnostik eingeführt.

Alle Untersuchungen, die sich auf die alimentäre Lävulosurie bei Leberkrankheiten erstrecken, zeigen ziemlich übereinstimmend dasselbe Resultat. Strauß selbst fand bei 29 Leberkranken 26 mal alimentäre Lävulosurie; in allen 17 Fällen von Leberzirrhosen und in den meisten Fällen von

Leberkarzinom und Ikterus fiel die Probe positiv aus, während an 58 Lebergesunden 52 mal negativer Ausfall und nur 6 mal positiver verzeichnet wurde. Sachs (2) bestätigte den Befund an 8 Leberkranken, Brüning (3) fand in 10 Fällen von Leberzirrhose alimentäre Lävulosurie, Hálasz (4) bei 12 Zirrhosen 8 mal. Diese 8 Fälle waren sämtlich fortgeschrittene Zirrhosen der Leber. Bei Karzinom der Leber fiel die Probe häufig negativ aus, ebenso in einfachen Fällen von Ikterus. Sabatowskis (5) Untersuchungen an 20 Fällen von Leberzirrhose bestätigen die Konstanz des Befundes bei Leberzirrhose. 16 Fälle von Stauungsleber dagegen ergaben nur in einem Falle einen positiven Ausfall. Verhältnismäßig häufig ist auch die alimentäre Lävulosurie nach Samberger (6) beim Icterus syphiliticus. Von 25 Leberkranken Freys (7) war die Probe bei 13 positiv, darunter bei 7 Leberzirrhosen. In 4 Zirrhosefällen dagegen fiel sie negativ aus.

Auf Grund eigener Beobachtungen fand Hohlweg (8) in 12 Fällen von Cholelithiasis stets positiven Ausfall der alimentären Lävulosurie. Derselbe Befund ergab sich in 2 Fällen von Leberzirrhose und in einem Fall von Icterus catarrhalis. Negativ fiel der Versuch aus in 3 Fällen von Cysticussteinen, 2 Fällen primärer Lebertumoren und in 3 Fällen von sekundären Tumoren, während weitere 3 Fälle von sekundären Tumoren ein positives Ergebnis aufwiesen.

Falck und Saxl (9) berichten über 75 Fälle, die sie unter der Gruppe Tumoren zusammenstellen, in denen der Versuch 53 mal negativ ausfiel; darunter befinden sich alle Fälle von Leukämie, Stauungsleber und Amyloidose. 22 mal ergab sich positiver Ausfall, darunter bei den meisten Fällen von Karzinom. Bei 100 Fällen, die er als Intoxikationen zusammenfaßt, fiel der Versuch 90mal positiv aus. Unter 36 Fällen von Ikterus ergab sich 33 mal positiver Ausfall, unter 20 Fällen von Leberzirrhosen 11mal positiver und 9 mal negativer Ausfall der alimentären Lävulosurie.

In der Tat lehren auch Zusammenstellungen aus der Literatur, wie sie in den Arbeiten von Chajes und Hohlweg

vorliegen, die Richtigkeit der Straußschen Annahme. Chajes (10) fand bei 21 Lebergesunden einmal alimentäre Lävulosurie. Unter Zusammenstellung der bis dahin erschienen Literatur fand er bei 86,9 % der Leberkranken positive alimentäre Lävulosurie gegen 15 % bei Lebergesunden.

Hohlweg stellt aus der Literatur 82 Fälle von Leberzirrhose zusammen. Unter diesen vermerkt er 73 mal positiven Ausfall der alimentären Lävulosurie und 9 mal negativen, unter 8 Fällen von Icterus catarrhalis 6 mal positiven, 2 mal negativen. Unter 15 Fällen von Lues hepatis fiel der Versuch 11 mal positiv, 4 mal negativ aus, unter 8 Fällen von Choledochusverschluß in allen Fällen positiv. Unter 19 Fällen von Lebergeschwülsten und Metastasen war die Probe 6 mal positiv, 13 mal negativ, unter 17 Fällen von Stauungsleber einmal positiv, 16 mal negativ, unter 3 Fällen von Ikterus und Cholelithiasis 2 mal positiv, einmal negativ. Zu den allgemeinen Erfahrungen über Lävulosurie stimmt auch der Bericht Breens (11) über Untersuchungen bei 500 gesunden und kranken Kindern. Er nimmt an, daß die normale Leber eine Dosis von $1^1/_4$ g Lävulose pro Kilogramm Leber nie durchläßt, und daß alimentäre Lävulosurie den geringsten Grad von Leberinsuffizienz anzeigt.

Überblicken wir die Reihe der über die Prüfung auf alimentäre Lävulosurie angestellten Versuche, so ergibt sich mit Sicherheit, daß im Gegensatz zu Lebergesunden das Auftreten der alimentären Lävulosurie bei Leberkranken eine sehr häufige Erscheinung darstellt. Von Lebererkrankungen sind es insbesondere die Zirrhosen, bei denen die Untersuchung fast stets positives Ergebnis hat. Ebenso zeigte sich in den meisten Fällen von Cholelithiasis und Lues hepatis ein positiver Ausfall. Bei Ikterus sowie Tumoren finden sich schwankende Ergebnisse. Fast stets negativ fiel die Untersuchung bei den Fällen von Stauungsleber aus.

Die Ammoniakausscheidung bei Lebererkrankungen, die schon ziemlich lange im Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen steht, wurde zum ersten Male von Haller-

vorden (12) im Jahre 1880 untersucht. Er berichtet über eine vermehrte Ammoniakausscheidung bei interstitieller Hepatitis sowie in je einem Falle von Carcinoma hepatis und Leberzirrhose. Dieser Befund wird im Jahre 1883 von Stadelmann (13) bestätigt, der in 8 Fällen von intertistieller Hepatitis vermehrte Ammoniakausscheidung gefunden hat, im Gegensatz zu Fällen von Amyloidose und Leukaemie, die eine verminderte Ammoniakausscheidung zeigten. In gutem Einklang schienen dazu die Ergebnisse Minkowskis (14, 15) zu stehen, der 1886 bei Gänsen nach Leberexstirpation eine sehr erhebliche Vermehrung des Ammoniaks im Harne fand. Sowohl die absolute Ammoniakmenge war vermehrt wie auch ihr Verhältniszum Gesamtstickstoff, so daß der Ammoniakwert 50—60 % des Gesamtstickstoffes ausmachte, während der normale Wert für Ammoniak bei Gänsen 18 % des Gesamtstickstoffes beträgt. Engelien (17) stellte bei je 2 Fällen akuter Leberatrophie und Phosphorleber sowie in 3 Fällen von Phosphorvergiftung bei Hunden vermehrte Ammoniakausscheidung fest. Fawitzky (18) kommt auf Grund von 4 Fällen von Leberzirrhose zu dem Ergebnis, daß bei dieser die Ammoniakausscheidung vermehrt, die Harnstoffausscheidung vermindert ist. Weintraud (19) fand desgleichen bei 4 Leberzirrhosen wohl eine absolute Vermehrung des Ammoniaks, dagegen keine Vermehrung im Verhältnis zum ausgeschiedenen Gesamtstickstoff. v. Jaksch (20) beobachtete in 2 Fällen von hypertrophischer Leberzirrhose absolute und relative Steigerung des Ammoniaks, Rubinato (21) in 9 Fällen von Lebererkrankungen 5mal gesteigerte Ammoniakausscheidung, in den übrigen keine oder doch nur schwache Vermehrung. Gesteigert erwies sich die Ammoniakausscheidung in sämtlichen Fällen von ausgedehnterer Zirrhose. Frey kommt auf Grund sehr eingehender Versuche zu dem Resultate, daß zwar die Ammoniakwerte bei Lebererkrankungen höher stehen als normal, bei Leberzirrhosen sogar sehr hoch ansteigen können (er fand Steigerung bis zu 1,65 und 1,51 sowie

in einem Falle von Carcinoma vesicae felleae 2,3), stellt aber durch eine Reihe von Versuchen fest, daß sich die Werte auf das normale Niveau herunterdrücken lassen, wenn man Alkali verabreicht. Frey sieht darin eine Bestätigung der älteren Anschauung (Minkowski), daß die Ammoniakvermehrung lediglich auf die Azidose zu beziehen ist. Um so mehr ist die Auffassung gerechtfertigt, als Minkowski bei leberlosen Vögeln, Stadelmann bei Leberzirrhose Fleischmilchsäure nachweisen konnte und von v. Jaksch bei Lebererkrankungen eine Zunahme der Fettsäuren im Harne nachgewiesen wurde. Auch Münzer (22) gelang es, durch Zufuhr von $NaHCO_3$ in einem Falle von akuter gelber Leberatrophie den Ammoniakgehalt von 16,5 % auf 6,2 % des Gesamtstickstoffes herunterzubringen. Bei Verfütterung von Aminosäuren findet Frey keine gesetzmäßige Mehrausscheidung von Ammoniak, indem er in 2 Fällen keine Steigerung, in einem 3. Falle eine relative Vermehrung feststellen konnte. Zu ganz ähnlichen Resultaten kommen Falck und Saxl in ihren Veröffentlichungen.

Aus der Literatur geht übereinstimmend hervor, daß in allen Fällen von Leberzirrhose und schweren Schädigungen des Leberparenchyms die Ammoniakausscheidung vermehrt ist. Die Ammoniakvermehrung ist durch die bei Funktionsschädigung der Leber entstehende Säuerung des Organismus zu erklären. Da eine solche jedoch auch auf anderem Wege zustande kommen kann, so kommt der NH_3-Vermehrung keinerlei spezifische Bedeutung für die Lebererkrankungen zu.

Teilweise in Verbindung mit der Untersuchung der Ammoniakausscheidung teilweise unabhängig davon suchte man die Bedeutung der nächsthöheren Vorstufe des Harnstoffes, der Aminosäuren, für die Diagnose der Leberkrankheiten zu ergründen. Umfangreichere Untersuchungen in dieser Frage waren jedoch erst möglich, nachdem bequeme und genaue Methoden für die Aminosäurebestimmung im Harn gefunden waren. Der normale Wert der Aminosäuren im Harn beträgt auf Grund einer Reihe von Untersuchungen

0,2—0,5 g p. d., so daß der Aminosäure-N vom Gesamtstickstoff nach Pfaundler 4,8 %, nach Krüger-Schmid 2,5—6 %, nach Glaeßner 2—4 %, nach Falck und Saxl 2 %, nach Henriques 2,2 % und nach Yoshida 0,5—2 % ausmacht. Aus den Untersuchungen von Falck und Saxl sowie von Frey geht hervor, daß dem Stickstoffgehalt der Nahrung kein erheblicher Einfluß auf die Aminosäurestickstoffausscheidung zukommt, weshalb alle ihre Versuche mit wechselnder, innerhalb derselben Versuchsreihe jedoch mit derselben Kost angestellt wurden. Im Gegensatz zu den Werten beim normalen Menschen sind bedeutend höhere Werte für Aminosäuren neben einigen anderen pathologischen Zuständen, hauptsächlich bei Leberaffektionen gefunden worden.

Zwar hatte früher bereits im Jahre 1858 Frerichs (23) in seinem grundlegenden Werke über Leberkrankheiten Leucin und Tyrosin im Harne bei an akuter gelber Leberatrophie erkrankten Patienten gefunden, jedoch ist dieser Befund von den später erhobenen der Aminosäurevermehrung im Harn prinzipiell deshalb verschieden, weil hier das reichliche Auftreten der Aminosäuren wohl im Zusammenhang mit der Autolyse der Leber steht. Minkowski, der die Verhältnisse bei entleberten Gänsen nachprüfte, vermißte Leucin und Tyrosin im Harn.

Glaeßner (24) berichtet über 15 Fälle von Lebererkrankungen, von denen 2 Fälle von Stauungsleber und 2 Fälle von Leberkarzinom keine Vermehrung der Aminosäuren im Harn zeigten, eine geringe Vermehrung 2 Fälle von Fettleber, 1 Fall von Icterus catarrhalis und von Lues hepatis. In 7 Fällen von Zirrhosen fand er 6 mal vermehrte Aminosäureausscheidung, die zwischen 0,7665 und 1,0195 g schwankte. Auch in einem Falle von Phosphorleber ergab sich erhöhte Aminosäureausscheidung. Frey berichtet über 23 Fälle, von denen er in 2 Fällen von Karzinommetastasen, in 4 Fällen von Fettleber, in 3 Fällen von Ikterus, in 2 Fällen von Stauungsleber und in einem Falle von Lues keine ver-

mehrte Aminosäureausscheidung feststellte. Vermehrt erwies sich die Aminosäureausscheidung in je einem Falle von Stauungsleber und Amyloidose sowie in fast allen Fällen von echter Zirrhose, während in 3 Fällen von fraglicher Zirrhose eine Vermehrung des Aminosäurenwertes sich nicht ergab. Falck und Hesky (25) haben bei einer Reihe Gravider Versuche angestellt und kamen zu dem Ergebnis, daß in 73 % der untersuchten Fälle eine erhöhte Aminosäureausscheidung stattfand, was sie auf einen Druck auf das Lebergewebe zurückführen möchten. Van Leersum (26) erhob bei Graviden denselben Befund und wies eine verringerte Toleranz Gravider gegenüber zugeführter Aminosäure nach, was er auf eine Überbürdung der Leber zurückführt. Falck und Saxl fanden unter 10 Fällen von Morbus Banti, Icterus subacutus geringe Vermehrung, bei Leberlues, Karzinommetastasen sowie hypertrophischer Leberzirrhose keine Vermehrung. In allen anderen Fällen zeigte sich deutliche Vermehrung des Aminosäurestickstoffes, am ausgesprochensten (5,5 % resp. 6,6 %) bei Phosphorleber resp. Leberzirrhose. In einer weiteren Veröffentlichung (27) berichten dieselben Autoren über 8 Fälle: in je einem Falle von Stauungsleber, Cholelithiasis und großer Leber bei Diabetes bestand keine Vermehrung des Aminosäurestickstoffes, in je einem Falle von hypertrophischer Leberzirrhose und Amyloidleber eine geringe Steigerung, in je einem Falle von echter Zirrhose, hypertrophischer Zirrhose und luetischer Leber eine starke Vermehrung. Massuda (28) berichtet über 3 Fälle von Pankreaskarzinom mit Lebermetastasen, bei denen der Wert von Aminosäurestickstoff vom Gesamtstickstoff 4,5 % 5,3 % resp. 5,4 % ausmachte. Bei einem Falle von Stauungsleber betrug der gleiche Wert 2,9 %, bei inzipienter Zirrhose 2,6 % und bei einer echten Leberzirrhose 3,2 %.

Auch die Frage, in welchem Umfange die gesunde und kranke Leber zugeführte Aminosäure über den Harnstoff abbaut, ist in Angriff genommen worden. Aus der hierüber erschienenen großen Literatur, insbesondere aus den

Arbeiten von Salkowski, Embden und Reese, Salaskin, Abderhalden u. a., geht hervor, daß im gesunden Organismus geringe Mengen zugeführter Aminosäuren verbrannt werden, bei Eingabe größerer Mengen aber der Aminosäurestickstoff im Harne vermehrt ist. Demgegenüber hat Glaeßner bei 4 Lebergesunden nach Eingabe von 20—25 g Glykokoll oder Asparagin keinerlei Vermehrung des Aminosäurestickstoffes gefunden. Nach Frey verursacht Glycocoll beim Menschen keine Vermehrung der Aminosäuren-N, dagegen wohl das Alanin. Neuerdings kommt Massuda in Übereinstimmung mit oben genannten Autoren auf Grund mehrerer Versuche zu der Überzeugung, daß auch der Lebergesunde schon nach Eingabe von 5 g 25—30 % der zugeführten Aminosäure wiederausscheidet.

Wie verhält sich nun der Leberkranke nach Zufuhr von Aminosäure? Minkowski, der bei entleberten Gänsen Versuche unter Zuführung von Aminosäuren anstellte, fand nur spärliche Mengen der zugeführten Aminosäuren als solche im Harne der Gänse wieder, wohl aber den Aminosäurestickstoff in Form des Ammoniaks. Minkowski nimmt an, daß diese Ammoniakvermehrung aus der Abspaltung der Aminogruppe zu erklären sei.

Beobachtungen an Leberkranken lehrten folgendes: Glaeßner fand in 3 Fällen unter 15 Fällen und zwar in 2 Fällen von Karzinommetastasen und in einem Falle von katarrhalischem Ikterus, keinen Anstieg des Aminosäurenstickstoffes, während er in einem vierten Falle (Leberlues) eine geringe Vermehrung fand. In zwei Fällen von Fettleber fand er eine Steigerung des Aminosäurenwertes nach Zufuhr von Aminosäuren von 7 % auf 14 % bzw. von 8 auf 11 %. In 7 Fällen von Leberzirrhose sah er nach Zufuhr von 20 g Glykokoll oder Asparagin einen Anstieg des Aminosäurenwertes von 10 % auf 30 %, resp. 3 % auf 18 %, resp. von 13 auf 18 %, 13 % auf 24 %, 10 % auf 30 %, 9 % auf 50 % und 6 % auf 12 %. In 5 Fällen hielt diese erhöhte Aminosäureausscheidung auch am zweiten resp. dritten Tage an. Frey

berichtet über 8 Fälle, und zwar fand er bei 5 untersuchten Zirrhosen nach Zufuhr von 10 g Alanin eine Steigerung des Aminosäurewertes von 1,1 auf 4,8 %, resp. 2,3 auf 2,6 %, nach Zufuhr von 20 g Alanin von 4,3 % auf 8,6 % und von 2,4 % auf 7,2 % und von 5,8 % auf 14 %. Ähnliche Werte ergaben sich in 2 Fällen von Stauungsleber und bei einem Falle von Fettleber. Allerdings beweist Frey, daß die nach Alantinfütterung erhaltene Mehrausscheidung beim Leberkranken kaum höher ist, als beim Gesunden. Jastrowitz (29) fand bei Normalen nach Zufuhr von 20 g Glykokoll eine wesentliche Erhöhung des Aminosäurestickstoffes. Des weiteren untersuchte er 4 Leberkranke: einen Fall von Lues hepatis, wobei er nach Zufuhr von 20 g Glykokoll einen Anstieg des A.-N von 0,19 g auf 0,46 g und auf 0,92 g am dritten Tage beobachtete. Bei einem Falle von Stauungszirrhose stieg der Aminosäurestickstoff nach Zufuhr von 15 g Glykokoll von 0,11 g auf 0,12 g und 0,56 g. In einem Falle von Abdominaltumor und Lebermetastasen nach Eingabe von 20 g Glykokoll von 0,24 g auf 0,385 g und 0,24 g auf 0,335 g und 1,24 g am dritten Tage. Außerdem beobachtete Jastrowitz in 2 Fällen des Tierversuches in je einem Falle der Phosphorvergiftung und Arsenwasserstoffvergiftung starken Anstieg des A.-N nach Verfütterung von 5 oder 10 g Glykokoll.

Falck und Saxl machen über 5 Fälle Mitteilung: Diabetes mit Lebervergrößerung zeigte am Vortag einen A.-N Wert von 4,7 % des Gesamt-N, nach Zufuhr von 20 g Glykokoll 9,2 %, am dritten Tage 4,4 %, am 4. Tage nach Eingabe von Alanin 7,1 %, am 5. Tage nach Einnahme von 20 g Glykokoll 17,9 %.

Bei einer Leberzirrhose betrug der Wert des Amino-N am Vortag 5 % des Gesamt-N, am 2. Tage nach Eingabe von 20 g Glykokoll 8,9 %, am 3. Tage nach Eingabe von 20 g Glykokoll 13 %, am 4. Tage 5 %.

Bei einer hypertrophischen Leberzirrhose betrug der Wert am Vortage 4,2 %, nach Zufuhr von 20 g Glykokoll

6,2 %, am 3. Tag nach Einnahme von 20 g Glykokoll 5,4 %, am 4. Tag 3,9 %.

In je einem Falle von Leberlues und hypertrophischer Zirrhose war nach Eingabe von 20 g Glykokoll eine nur geringe Vermehrung der Aminosäureausscheidung wahrnehmbar. In ihrer zweiten Mitteilung berichten Falck und Saxl über 8 Fälle. In je einem Falle von hypertrophischer Leberzirrhose zeigte sich nach Einnahme von 20 g Glykokoll eine Steigerung des Aminosäurestickstoffes von 5 % auf 8,9 % und nach Zuführung weiterer 20 g Glykokoll auf 13 %, so daß nur 40 % des zugeführten Stickstoffes in Harnstoff verwandelt wurden. In einem Fall von Diabetes mit sehr großer Leber zeigte sich nach Zufuhr von 20 g Alanin ein Anstieg des Aminosäurestickstoffes von 4,7 % auf 9,2 %, nach Zufuhr von 20 g Alanin auf 4,4 %, ein erneutes Ansteigen auf 7,1 % und nach Zuführung von weiteren 20 g Glykokoll auf 17,9 %, so daß in diesem Falle nur 27 % der zugeführten Aminosäuren verwertet wurde. In je einem Falle von hypertrophischer Zirrhose und Lues cerebri mit großer Leber zeigte sich ein Wachsen des Amin.-N von 4,2 % auf 6,2 %, bzw. 6,5 % auf 11,5 %. In den übrigen Fällen, darunter bei keiner Zirrhose, bestand keine wesentliche Steigerung des Amin-N nach Zufuhr von 20 g Glykokoll bzw. 30 g Alanin. Massuda teilt 2 Fälle von Leberzirrhose mit, in denen er nach Zufuhr von 5 g Glykokoll bzw. Alanin eine Steigerung von 3,8 % auf 8,2 % und 5,3 % auf 9,2 % beobachtet. Ähnlich hohe Werte beobachtete er in 3 Fällen von Pankreaskarzinomen mit Metastasen in der Leber und schwerem Ikterus (8,6 %, 8,2 % und 7,2 %). Was die Ausscheidung der zugeführten Aminosäuren betrifft, so beträgt diese in einem Falle von Leberkrebs 52,8 %, so daß also nicht einmal die Hälfte in Harnstoff umgewandelt wird. Bei Pankreaskarzinom kamen 49,5 % und 41, 5 % zur Ausscheidung, bei Leberzirrhose 44, 6 % und 38,6 %. Ähnlich hohe Werte hat Massuda außerdem nur in einem Falle von Diabetes und Gicht beobachtet.

Bei Zusammenstellung der Literatur ergibt sich, daß die absolute Größe der Amin. N stets bei Fällen typischer Zirrhose sowie bei Phosphorleber erhöht, während sie bei anderen Erkrankungen, wie bei Karzinommetastasen, nur in einem Teil, und bei Stauungsleber nur in einem kleinen Teile der berichteten Fälle erhöht ist.

Nach Zuführung von Aminosäuren zeigt sich zwar noch keine befriedigende Übereinstimmung über die Frage, ob Leberkranke sich von Gesunden in dem Umfange des Abbaus zugeführten Aminosäuren wesentlich unterscheiden. Doch hat es den Anschein, als ob bei Leberzirrhosen sowie Tumormetastasen und den mit Diabetes einhergehenden Leberveränderungen der Abbau der Aminosäuren stark herabgesetzt ist, so daß in einzelnen Fällen bis zu 60 und 70 % der zugeführten Aminosäuren-N nicht als Harnstoff, vielmehr als Aminosäuren im Harn erscheinen. Bei Leberzirrhose sind wohl die höchsten Werte für Aminosäuren nach länger fortgesetzter Verfütterung von Aminosäuren gefunden worden (vgl. hierzu die Mitteilung von Falck und Saxl). In anderen Erkrankungen konnte fast durchweg eine nur geringe Steigerung des Aminosäurestickstoffs nach Verfütterung von Aminosäuren nachgewiesen werden.

Eigene Versuche.

a) Methodisches.

Ammoniak und Aminosäuren bestimmte ich nach der Methode von Frey-Gigon (30), die auf dem Sörensschen Prinzip fußt. Mittels neutralem Formaldehyd wird die Amin- und Säurefunktion der Aminosäure getrennt. Wird eine Lösung der Aminosäure mit neutralem Formaldehyd zusammengebracht, so entstehen unter Verankerungen der Aminogruppe Methylenverbindungen, so daß die Flüssigkeit, die vorher neutral reagierte, nun unter der ausschließlichen Wirkung der Carboxylgruppe saure Eigenschaften annimmt. Aus der Menge des zur Neutralisierung verbrauchten Alkalis läßt sich die Menge der Carboxylgruppen und indirekt die des Amino-

säurestickstoffes berechnen. Das Ammoniak wird mittels eines kräftigen Luftstromes aus dem Harne entfernt und in der vorgelegten $^1/_{10}$-n-Schwefelsäure aufgefangen. Die Entfernung des Ammoniak aus dem Harn war nach $2^1/_2$ Stunden vollständig. Das bewiesen mehrere Versuche, in denen nach 4 und 5 Stunden die zur Berechnung kommende Ammoniakmenge die gleiche war wie nach $2\,^1/_2$ Stunden. Der von Ammoniak befreite Harn (50 ccm) wurde sodann in einen Meßkolben gegossen und mit Wasser bis zur Marke 250 aufgefüllt. Nach längerem Stehen wurde filtriert und von dem völlig klaren Filtrate je 100 ccm genau abgemessen. Die eine Harnportion ersetzt man mit wenigen Tropfen Rosolsäure und titriert mit $^1/_5$-n-Salzsäure bis zum Umschlag, wobei zu bemerken ist, daß dieser Umschlag am deutlichsten ist, wenn man zuerst übertitriert und dann mit $^1/_5$-n-Natronlauge zurücktitriert, ferner, wenn man möglichst wenig Tropfen Rosolsäure dem Harne zusetzt. Die hierbei gefunden Salzsäuremengen setzt man der anderen Harnportion zu. Diese wird nach Versetzung mit 10 ccm neutralisierter Formaldehydlösung mit $^1/_5$-n-Natronlauge bis zur deutlichen Rotfärbung titriert und aus der hierbei gefundenen Menge $^1/_5$-n-Natronlauge der Aminosäurestickstoff bestimmt. Es wurden stets Doppelbestimmungen gemacht und bei der Berechnung von den gefundenen Werten das Mittel zugrunde gelegt. Um die Brauchbarkeit der Methode, die fast von allen neueren Forschern angewandt wurde, zu prüfen, stellte ich 2 Vorversuche an.

Zu 50 ccm normalem Harn setzte ich 0,25 Glykokoll = 0,0476 Glykokoll-N zu. Diese Menge füllte ich auf 250 ccm auf und verwandte hiervon 100 ccm zur Formoltitration = 20 ccm Harn + 0,019 Glykokoll-N. Die Genauigkeit der Methode ist aus beigefügter kleiner Tabelle zu ersehen:

	Berechnet	Gefunden
I. Harn ohne Zusatz	0,00476 g	
Glykokoll-N	0,01900 g	
	0,02376 g	0,02548 g

	Berechnet	Gefunden
II. Harn ohne Zusatz	0,00588 g	
Glykokoll-N	0,01900 g	
	0,02488 g	0,02366 g

Der Gesamtstickstoff wurde nach der Kjeldalschen Methode bestimmt. Die Lävulosurie wurde in den meisten Fällen festgestellt durch die Trommersche oder Nylandersche Probe. Der bei 2 Lebergesunden gefundene Wert für Aminosäuren betrug 0,9 und 2,2 % des Gesamt-N.

b) Versuchsanordnung.

Da nach den Versuchen von Frey und Falck der Einfluß der Kost auf die Aminosäurenausscheidung unbedeutend ist, wurden die Versuche bei den verschiedenen Patienten mit verschiedener Kost, innerhalb derselben Versuchsreihe jedoch mit gleicher Kost ausgeführt. Die Ausscheidung wurde zuerst an 2 Vortagen geprüft, am 3. Tage wurde Aminosäure verfüttert, und die Ausscheidung am nächsten Tage sowie an den beiden folgenden einer Untersuchung unterzogen. Als Aminosäuregemisch wurde in allen Fällen Erepton zugeführt, das mir von der Firma Meister, Lucius, Brüning in Höchst a. M. liebenswürdigerweise zur Verfügung gestellt wurde. Dieses Gemisch ist ein nach Angaben Abderhaldens durch sukzessive Einwirkungen von Magensaft, Pankreassaft und Darmpreßsaft aus magerem Rindfleisch gewonnenes Präparat, das nach Untersuchungen von Abderhalden und Rona vollständig bis zu den Aminosäuren abgebaut ist. Erepton ist ein bräunliches, hygroskopisches Pulver, das sich leicht im Wasser löst und das von allen Patienten ohne Widerwillen genommen, gut vertragen wurde und niemals irgendwelche Nebenerscheinungen hervorrief. Der Stickstoffgehalt des Ereptons ist für jedes einzelne Präparat festgestellt und ist in untenstehender Tabelle vermerkt.

c) Eigene Versuche.

I. Patient B. Pseudoleberzirrhose.

Klinischer Befund: Abgelaufene Pleuritis, starker Aszites, Ikterus, sehr vergrößerte Leber.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A.-N	A.-N %	Bemerk.
30. XI.	1360	1016	7,252	0,51884	0,2156	2,95	
1. XII.	970	1018	—	0,6086	0,1148	—	
3. XII.	1420	1013	6,741	0,4437	0,1284	2	
4. XII.	870	1015	5,7456	0,4315	0,14616	2,6	
5. XII.	910	1018	**10,7721**	0,5604	**0,1995**	1,9	25 g Erept.
6. XII.	710	1024	8,442	0,4488	**0,23835**	2,85	
7. XII.	540	1024	—	0,14688	**0,20680**	—	
8. XII.	725	1024	8,74120	0,34	0,22592	2,7	
9. XII.	1080	1022	12,096	0,3092	**0,27224**	2,25	50 g Erept. 12,6 % N
10. XII.	775	1023	9,0072	0,487458	0,13834	1,54	

Ergebnis: Die Ammoniakausscheidung ist konstant und ändert sich auch nach Zufuhr von 25 bzw. 50 g Erepton nicht. Der Aminosäurestickstoff ist nicht vermehrt, steigert sich jedoch absolut beide Male nach Verfütterung von Erepton. Eine Steigerung im Verhältnis zum Ges.-N liegt nicht vor. Alimentäre Lävulosurie wurde nicht geprüft.

II. Patient B. Pseudoleberzirrhose.

Klinischer Befund: Perikarditis, sehr stark vergrößerte Leber mit hartem glatten Rand, kein Aszites, kein Ikterus.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A.-N	A.-N %	Bemerk.
21. IV.	1140	1014	5,0912	0,3372	0,0722	1,4	
22. IV.	1215	1010	4,4226	0,4259	0,0408	0,9	
23. IV.	1275	1010	5,7585	0,2406	0,0999	1,8	50 g Erept. 13,32% N
24. IV.	2180	1010	8,0878	0,5337	0,1099	1,3	
25. IV.	1115	1010	3,222	0,2085	0,0439	1,4	

Ergebnis: Die Ammoniakausscheidung ist weder vor noch nach der Zuführung von Erepton erhöht. Die Werte für Aminosäurestickstoff erleiden durch Verfütterung von 50 g Erepton weder eine absolute noch eine relative Steigerung. Der Verlauf der alimentären Lävulosurie war negativ.

III. Patient R. Ikterus, cholelithiasis?

Klinischer Befund: Ikterus wenig vergrößerte, Leber. Eben palpabel.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A.-N	A.-N %	Bemerk.
1. II.	1785	1015	14,0267	0,6033	—	—	
2. II.	1590	1016	11,515	0,5257	0,1796	1,6	
3. II.	1290	1017	9,9805	0,2426	0,1104	1,1	
4. II.	1760	1015	13,0457	0,7178	0,1121	0,8	30 g Erept. 12,6 N
5. II.	1505	1017	12,8008	0,6057	0,1266	1,0	

Ergebnis: Ammoniakausscheidung ist vermehrt. Dieselbe steigert sich noch nach Eingabe von 30 g Erepton. Eine Störung der Aminosäureverwertung liegt weder vor noch nach der Zufuhr von 30 g Erepton vor.

IV. Patient Sch. Biliäre Zirrhose.

Klinischer Befund: Starker Ikterus, vergrößerte und harte Leber, kein Aszites.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A.-N	A.-N %	Bemerk.
3. I.	1660	1012	11,0622	0,4487	0,16287	1,47	
4. I.	1655	1013	8,2948	0,3545	0,1668	2	
5. I.	1590	1011	9,0462	0,3344	—	—	
6. I.	2150	1010	13,041	0,5054	0,1030	0,8	50 g Erept. 12,6 N
7. I.	1510	1011	7,2128	0,2230	0,1434	1,9	
8. I.	1850	1011	9,7384	0,2645	0,2948	3	
9. I.	1320	1014	7,5264	0,3475	0,1725	2,3	10 g Alanin
10. I.	1490	1013	7,5609	0,2910	0,1613	2,1	

Ergebnis: Die Ammoniakausscheidung, die nicht vermehrt ist, steigert sich nach Eingabe von 50 g Erepton. Auch nach Verfütterung von 10 g Alanin bildet sich eine geringe Zunahme gegenüber dem Vortage. Der Wert für Aminosäurestickstoff, der an und für sich nicht erhöht ist, ist nach Verfütterung von 50 g Erepton am Einnahmetage nicht vermehrt, während er am zweiten Nachtage eine absolute Steigerung erfährt, die auch gegenüber den Ges.-N eine Erhöhung aufweist (prozentuale Vermehrung). Nach Alaninzufuhr zeigt sich keine absolute, jedoch eine geringe Steigerung im Verhältnis zum Gesamt-N. Die Prüfung der alimentären Lävulosurie ergab einen negativen Ausfall.

V. Patient B. Icterus catarrhalis.

Klinischer Befund: Sehr starker Icterus, kein Ascites.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A. - N	A. - N %	Bemerk.
3. I.	1270	1006	3,9116	0,2005	0,0957	2,4	
4. I.	695	1011	3,2693	0,1679	0,0895	2,8	
5. I.	990	1010	3,7632	0,2356	—	—	
6. I.	1015	1008	6,4109	0,1094	**0,1874**	2,9	50 g Erept. 12,6 N
7. I.	1180	1010	4,6992	0,1247	0,1006	2,6	
8. I.	1070	1013	6,1366	0,1468	**0,4140**	6,7	
9. I.	500	1020	4,732	0,1054	0,147	**3,1**	10 g Alanin
10. I.	590	1017	4,9504	0,2055	0,1529	**3,9**	

Ergebnis: Die Ammoniakausscheidung ist weder vor noch nach der Erepton- bzw. Alanineingabe erhöht. Der absolute Wert für Aminosäurestickstoff ist normal und zeigt nur am 2. Nachtage nach Ereptonzufuhr eine stärkere Zunahme. Im Verhältnis zum Gesamt-N ist derselbe dagegen stets etwas erhöht, steigert sich jedoch beträchtlich am zweiten Nachtage nach Zufuhr von 50 g Erepton, sowie in geringerem Maße nach Eingabe von 10 g Alanin, wobei der Wert am Nachtage höher steht als am Eingabetage. Nach Eingabe von 100 g Lävulose ergab die Trommersche und Nylandersche Probe einen positiven Ausfall.

VI. Patient Sch. Lues hereditaria.

Klinischer Befund: Wassermann +, Leber reicht 3 Finger unter dem Rippenbogen hervor. Sehr harter derber Rand. Ikterus.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N. quant.	NH_3	A. - N	A. - N %	Bemerk.
11. XII.	965	1022	5,054	0,34	0,1568	3,1	
12. XII.	870	1017	7,3876	0,24786	0,18141	2,5	
13. XII.	1370	1022	13,3672	**0,37188**	**0,24304**	1,8	50 g Erept. 12,6 N
14. XII.	680	1025	8,87096	0,317696	0,165524	1,95	
15. XII.	760	1026	8,3524	0,28424	0,14896	1,8	

Ergebnis: Der Ammoniakwert steigert sich um ein Geringes nach Einfuhr von 50 g Erepton. Der Aminosäurestickstoff, der normal ist, findet gleichfalls eine geringe absolute Vermehrung, während er im Verhältnis zum Gesamt-N keine Steigerung erfährt. Die Trommersche bzw. Nylandersche Probe verlief stets negativ.

VII. Patient B. Cholangitis.

Klinischer Befund: Wenig vergrößerte Leber.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A. - N	A. - N %	Bemerk.
16. I.	1890	1015	10,7282	1,3074	0,1684	1,6	
17. I.	2020	1014	11,2442	1,2880	0,2521	2,2	
18. I.	2275	1013	9,7244	1,2434	0,2704	2,8	
19. I.	2335	1013	13,608	**1,4770**	0,3024	2,2	50 g Erept. 12,6 N
20. I.	1770	1015	11,3131	1,3054	1,1503	1,3	

Ergebnis: Die Ammoniakausscheidung ist sehr stark erhöht und findet noch nach Zufuhr von 50 g Erepton eine weitere Steigerung. Die Aminosäureausscheidung ist normal und bleibt auch nach Ereptonzufuhr konstant. Die Vornahme der alimentären Lävulosurie ergab ein negatives Resultat.

VIII. Patient St. Cirrhosis hepatis.

Klinischer Befund: Sehr starker Aszites. Sehr harte knollige Leber. Geringer Ikterus.

Dat.	Menge	Spez. Gew.	N quant.	NH_3	A.-N	A.-N %	Bemerk.
14. III	890	1021	8,4879	0,5740	0,1507	1,8	
15. III.	790	1023	8,5291	0,6265	0,2163	2,5	
16. III.	745	1023	7,5329	0,4800	0,1572	2,1	50 g Erept. 18,8% N
17. III	1220	1024	13,4525	**0,782**	**0,339**	2,5	
18. III.	1010	1023	10,7453	0,5994	**0,2326**	2,3	
19. III.	1130	1022	11,5361	0,2663	**0,4450**	**3,9**	90 g Erept. 12,2% N
20. III.	945	1023	11,8144	0,1468	**0,4339**	**3,8**	
21. III.	935	1024	9,7128	0,2368	0,3351	3,4	
22. III.	800	1026	9,9568	0,1986	0,2285	2,8	

Ergebnis: Die Ammoniakausscheidung ist anfänglich erhöht und findet nach Zuführung von 50 g Erepton, besonders am Nachtage, eine Steigerung. In den letzten Tagen zur Beobachtungszeit kehrt die Ammoniakausscheidung auf normale Werte zurück. Die Aminosäureausscheidung, die relativ und absolut normale Werte zeigt, steigt nach Zufuhr von 50 g Erepton am zweiten Nachtage absolut. Nach Zufuhr von 90 g Erepton findet sich eine absolute und prozentuale (d. h. im Verhältnis zum Gesamt-N) Steigerung des Aminosäurestickstoffs, die auch am ersten und zweiten Nachtage noch anhält, um erst am dritten Nachtage zur Norm zurückzukehren. Nach Eingabe von 100 g Lävulose zeigte sich nach 2 Stunden ein positiver Ausfall der Trommerschen und Nylanderschen Probe.

Zusammenfassung.

I. Bei Zusammenstellung der gewonnenen Resultate ergibt sich, daß die Ammoniakausscheidung in 4 Fällen erhöht war; darunter zeigte sich eine besonders starke Er-

höhung in den beiden Fällen von Cholangitis, von mit Ikterus einhergehender Choletithiasis sowie auf der Höhe der echten Zirrhose. Diese Ergebnisse stimmen mit den aus der Literatur gewonnenen Erfahrungen überein. Die Bewertung dieses Befundes ergibt sich aus den bereits erörterten Gesichtspunkten.

II. Die Aminosäureausscheidung war in 4 Fällen absolut, in 3 Fällen relativ, d. h. im Verhältnis zum Gesamtstickstoff gesteigert. Die größte Steigerung erfuhr der Wert für Aminosäurestickstoff sowohl absolut wie relativ in einem Fall von echter Zirrhose. In diesem Falle erfolgte auch nach Ereptonzufuhr von 90 g eine absolute und relative Steigerung des Aminosäurestickstoffs. In beiden Fällen von Pseudoleberzirrhose war der Wert für Aminosäurestickstoff normal und stieg auch nach der Zufuhr von Erepton nicht. Steigerung nach Ereptonzufuhr erfuhr der Aminosäurewert nur noch in je einem Falle von Ikterus und biliärer Zirrhose, während sich in dem Falle von Lues hepatis nur eine geringe absolute Steigerung einstellte. In verschiedenen Fällen erfolgte eine Erhöhung des Aminosäurewerts erst am ersten oder zweiten Nachtage nach der Ereptonzufuhr, was mit den in der Literatur gefundenen Angaben sehr gut übereinstimmt.

Die Erklärung der bei Leberkranken, namentlich bei Leberzirrhosen von anderen Autoren festgestellten und von uns bestätigten absoluten und relativen Vermehrung des Aminosäurestickstoffs im Urin stößt auf große Schwierigkeiten.

Zunächst ist Vermehrung der Aminosäuren nicht allein bei Leberkrankheiten, sondern auch bei anderen Erkrankungen erhoben (Pneumonie, Typhus, bei Pankreas diabetischer Hunde usw.). Doch kann man Frey darin zustimmen, daß wir bei all diesen Erkrankungen auch Anhaltspunkte für eine funktionelle Mitschädigung der Leber haben. Da nach Freys Untersuchungen anscheinend die Vermehrung der Aminosäure im Urin immer mit einer Vermehrung im Blute

einhergeht, so erwägt er die beiden Möglichkeiten, daß die Leber entweder die Aminosäuren aus ihrem eigenen Zellmaterial produziert, oder die Umwandlung der vom Darm her zugeführten Aminosäuren verschlechtert ist und ein Teil unverändert passiert.

Frey hält es nicht für erwiesen, daß, wie die Anführungen Cohnheims, Kutschers usw. behaupten, das Eiweiß zu Aminosäuren aufgespalten wird und solche zur Resorption und in die Pfortader gelangen. Er findet nach Zufuhr von Glykokoll zwar das Blut an Aminosäuren reicher, vermißt aber den vorauszusetzenden Unterschied zwischen Blut der Pfortader und der Karotis. Nun fragt es sich freilich, ob die Differenzen zwischen Pfortader- und Karotisblut so greifbare sein müssen, daß sie mit der Formoltitration erkennbar werden. Die Akten über die Frage, ob tatsächlich nach Fütterung Aminosäuren ins Blut übertreten, sind doch wohl noch nicht geschlossen. Abderhalden hat wenigstens in einigen Versuchen nach Fleischfütterung bei Hunden im Serum mit der neuen Triketohydrindenreaktion Körper mit NH_2-Gruppe in α-Stellung in etwas vermehrter Menge nachweisen können, meint aber auch, es sei nicht zu erwarten, daß in den einzelnen Momenten größere Mengen von resorbierbaren Stoffen im Blute anzutreffen sind. Sollte sich durch weitere Experimente die Richtigkeit dieser Ergebnisse erweisen, so hätten wir füglich für die Aminosäurenvermehrung in Blut und Harn zwei Möglichkeiten zu diskutieren.

Einmal kann der Desamidierungsvorgang in der Leber Schaden gelitten haben. Dafür spricht, daß der Leber bei diesem Vorgang, wie andere Erfahrungen lehren, eine hervorragende Rolle zukommt, jedoch offenbar keine ausschließliche; denn die Vermehrung des Ammoniak bei Aminosäurefütterung nach Leberexstirpation (Minkowski) beweist, daß auch andere Organe die Desamidierungsfunktion übernehmen können. Wer der Leber neben ihren abbauenden Aufgaben dem Eiweißmolekül gegenüber auch eine Funktion bei Aufbau und Umbau zuschreibt, der kann mit gleichem Recht

den Gedanken vertreten, die Aminosäurenvermehrung im Blut und Harn sei ein Ausdruck einer synthetischen Minderleistung beim Wiederaufbau des Eiweißmoleküls. Mit beiden Vorstellungen wäre vereinbar, daß, wie wir fanden, auch nach Ereptonzufuhr eine stärkere Vermehrung der Aminosäuren auftritt. Indem Frey die Annahme ablehnt, daß die Aminosäurevermehrung Folge einer Insuffizienz der Leber gegenüber dem Zustrom von Aminosäuren ist, kommt er zu der Auffassung, daß die Aminosäuren ein Produkt der kranken Leberzelle darstellen. Mit dieser Vorstellung würde freilich die schlechte Verwertung zugeführter Aminosäuren schwer in Einklang zu bringen sein.

Wie auch die Dinge liegen mögen, die vermehrte Aminosäurenausscheidung scheint bei den diffusen Lebererkrankungen eine ziemlich konstante Erscheinung darzustellen und besonders in einigermaßen ausgeprägten Fällen der Leberzirrhose in der Regel vorhanden zu sein. Darin liegt eventuell ein diagnostischer Wert des Nachweises. Wenn man allerdings bei der Bewertung vergleichend die Lävulosurie und den Nachweis des Urobilins heranzieht, so dürfte dem Nachweis der Aminosäurenvermehrung keine höhere Bedeutung beigemessen werden, wie dem Ausfall der beiden anderen klinisch leicht verwendbaren Methoden.

III. Die alimentäre Lävulosurie war in 4 Fällen unserer Beobachtung negativ, während sie in 2 Fällen ein positives Resultat erzielte. Positiv fiel sie, wie schon ausgeführt, in den Fällen der echten Zirrhose und der biliären Zirrhose aus. Auf Grund der Literatur konnte bereits ausgeführt werden daß die alimentäre Lävulosurie eine für alle schwereren Schädigungen des Leberparenchyms überaus brauchbare Methode darstellt.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Prof. Dr. Minkowski für die Übernahme des Referates sowie Herrn Privatdozent Dr. Forschbach für die Unterstützung und seine mannigfachen Anregungen meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. [illegible] [illegible] und Wissenschaft [illegible] Nr. 44
2. [illegible] Zeitschr. f. klin. Med., Bd. 30, S. 47.
3. [illegible] [illegible] klin. Wochenschr.
4. [illegible] [illegible] klin. Wochenschr. Bd. 51, S. 47
5. [illegible] [illegible] klin. Wochenschr., Bd. 51, S. 744
6. [illegible] [illegible] f. Chem. und Physik, Bd. 47
7. [illegible] [illegible] f. klin. Med., 1901, Bd. 42, S. 241
8. [illegible] [illegible] [illegible] f. klin. Med., Bd. 47, S. 441
9. [illegible] und Carl [illegible] f. klin. Med. 1901, Bd. 42, S. 121
10. [illegible] [illegible] und Wochenschr.
11. [illegible] [illegible] [illegible]

29. Jastrowitz: Zeitschr. f. exper. Path. u. Therapie, Bd. 59, S. 463.
30. Frey-Gigon: Biochem. Zeitschr. 1909, Nr. 22.
31. Abderhalden und Rona: Zeitschr. f. phys. Chemie, Bd. 57, S. 451.
32. Abderhalden: Ibidem, Mitt. 1—16.
33. Brandenburg: Med. Klinik 1911, Nr. 1.
34. Jacobsohn und Rewald: Therapie der Gegenwart 1911, Heft 3.
35. Abderhalden und Lampé: Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 81, Heft 5/6.

Lebenslauf.

Ich, Julius Bier, jüdischer Religion, wurde am 28. Mai 1887 als Sohn des Kaufmanns Dagobert Bier zu Köln geboren. Nach 4 jährigem Besuch der jüdischen Volksschule zu Köln und 9 jährigem Besuch des Königl. Friedrich-Wilhelms-Gymnasiums daselbst bestand ich Ostern 1906 die Reifeprüfung. Meine Studienzeit verbrachte ich in Bonn (1.—5. Semester, 7. Semester), München (6. und 8.—9. Semester) und Freiburg (10. Semester). Die ärztliche Vorprüfung legte ich 1908 in Bonn ab, mein Staatsexamen beendete ich im Sommersemester 1911 in Freiburg.

Mein praktisches Jahr verbrachte ich vom September 1911 bis April 1912 an der Kgl. Med. Universitätsklinik zu Breslau (Direktor Geheimrat Minkowski), ab Mai 1912 bis September 1912 am Hygienischen Institut der Universität Bonn (Direktor Prof. Kruse).

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Kliniken folgender Professoren und Dozenten, die ich an dieser Stelle aus Dankbarkeit erwähne:

in Bonn: Anschütz, Bonnet, Finkelnburg, Fritsch, Garré, Kayser, Ludwig, Leo, Macholl, Nußbaum, Pflüger (†), Ribbert, Schiefferdecker, Schulze, Schöndorff, Straßburger (†), Straßburger, Ungar, v. la Valette (†);

in München v. Angerer, v. Bauer (†), Borst, Brasch, Döderlein, Eversbusch (†), Gebele, v. Gruber, Hofmann, Heine, Kraepelin, v. Müller, May, Neumayer, Posselt, Pfaundler, Rükert, Roeßle, Salzer, Seitz, v. Tappeiner,

in Freiburg Aschoff, Axenfeld, Krönig, Pankow, Scily, Schottelius.